

Остеоартроз  
(ОА)  
и нестероидные  
противовоспалительные  
средства  
(НПВС)

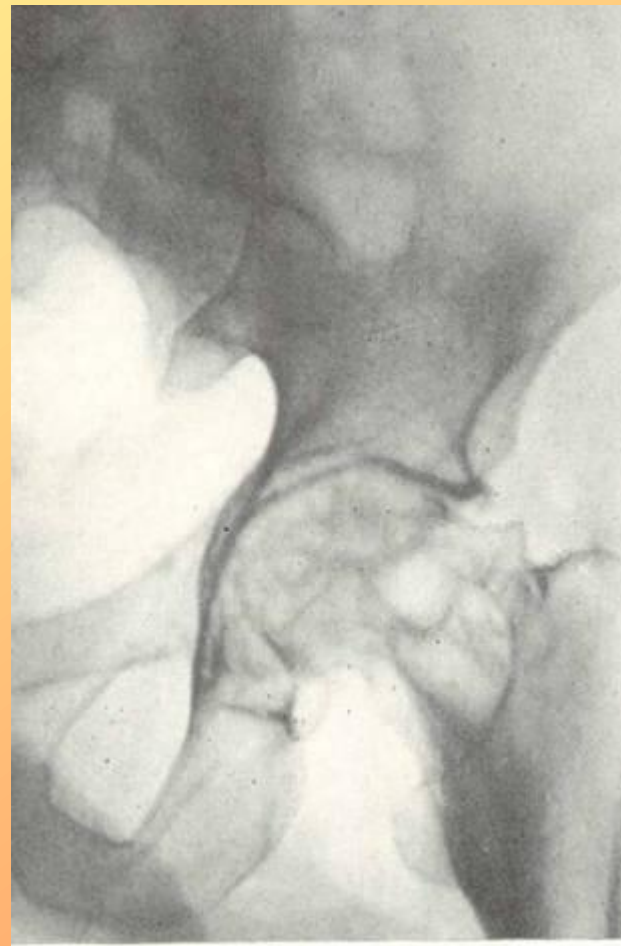
Н.И. Яблучанский, Н.В. Лысенко

# Эпидемиология ОА

- Наиболее частая форма поражений суставов в индустриальных странах
  - Великобритания - от 1.3 до 1.8 млн человек
  - Франция - каждый год 6 млн новых случаев
  - США - около 16% населения с разными формами артрита
  - Украина - в 2001 г. заболеваемость ОА - 491 случай на 100 000 тыс. населения
- Старшие возрастные группы, доля которых в популяции развитых стран неуклонно растет
- После 60 лет у каждого второго

# Экономическое бремя ОА

- Медицинские вмешательства, преждевременная смерть, хронические и кратковременные нарушения - 1-1.5% валового внутреннего продукта западных стран



Деформирующий ОА правого тазобедренного сустава, асептический некроз головки бедренной кости

# Бремя врача

## *ОА в МКБ10 (M15-M19)*

- Исключено: остеоартрит позвоночника (M47.>)
- M15 Полиартроз
- Включено: артроз более чем одного сустава
- Исключено:
- двустороннее поражение одних и тех же суставов (M16>M19)
- M15.0 Первичный генерализованный (остео)артроз
- M15.1 Узлы Гебердена (с артропатией)
- M15.2 Узлы Бушара (с артропатией)
- M15.3 Вторичный множественный артроз
- M15.4 Эрозивный (остео)артроз
- M15.8 Другой полиартроз
- M15.9 Полиартроз неуточненный
- M16 Коксартроз [артроз тазобедренного сустава]
- M16.0 Первичный коксартроз двусторонний
- M16.1 Другой первичный коксартроз
- M16.2 Коксартроз в результате дисплазии двусторонний
- M16.3 Другие диспластические коксартрозы
- M16.4 Посттравматический коксартроз двусторонний
- M16.5 Другие посттравматические коксартрозы
- M16.6 Другие вторичные коксартрозы двусторонние
- M16.7 Другие вторичные коксартрозы
- M16.9 Коксартроз неуточненный
- M17 Гонартроз [артроз коленного сустава]
- M17.0 Первичный гонартроз двусторонний
- M17.1 Другой первичный гонартроз
- M17.2 Посттравматический гонартроз двусторонний
- M17.3 Другие посттравматические гонартрозы
- M17.4 Другие вторичные гонартрозы двусторонние
- M17.5 Другие вторичные гонартрозы
- M17.9 Гонартроз неуточненный
- M18 Артроз первого запястно>пястного сустава
- M18.0 Первичный артроз первого запястно>пястного сустава двусторонний
- M18.1 Другие первичные артрозы первого запястно>пястного сустава
- M18.2 Посттравматический артроз первого запястно>пястного сустава двусторонний
- M18.3 Другие посттравматические артрозы первого запястно>пястного сустава
- M18.4 Другие вторичные артрозы первого запястно>пястного сустава двусторонние
- M18.5 Другие вторичные артрозы первого запястно>пястного сустава
- M18.9 Артроз первого запястно>пястного сустава неуточненный
- M19 Другие артрозы
- Исключено:
- артроз позвоночника (M47.>)
- полиартроз (M15.>)
- ригидный большой палец стопы (M20.2)
- M19.0 Первичный артроз других суставов
- M19.1 Посттравматический артроз других суставов
- M19.2 Другой вторичный артроз
- M19.8 Другой уточненный артроз
- M19.9 Артроз неуточненный

# ОА и НПВС

## *постановка задачи с акцентом на специфические ингибиторы ЦОГ-2*

- Основа терапии – НПВС
- НПВС - «Сцилла и Харибда» пользы и побочных эффектов
- Наиболее серьезные - повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с язвами, их перфорацией, кровотечениями - от 2% до 4% в год
- Причина - подавление в разной мере активности не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1:
  - *большинство известных побочных эффектов НПВС обусловлено подавлением активности ЦОГ-1*
- Новое поколение НПВС - специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) не имеют таких побочных эффектов



НПВС-язва желудка

# Генетические факторы ОА

- наследственные нарушения коллагена II (синдром Стиклера)
- мутации гена коллагена II (COL2A1)
- другая наследственная патология костей и суставов (дисплазия головки бедренной кости, гипермобильный синдром)
- пол, этническая принадлежность

*Генетические факторы должны расцениваться и как свидетельство более низкого потенциала стабильности системы соединительной ткани в целом, в том числе, что касается ЖКТ, когда риск побочных эффектов применения традиционных НПВС значительно больше и когда естественно отдавать предпочтение специфическим*



# Негенетические факторы ОА

- постоянные физические перегрузки
- пожилой возраст
- избыточная масса тела
- снижение уровня женских половых гормонов (постменопауза)
- травма, вибрации
- приобретенные заболевания костей и суставов
- хирургические вмешательства на суставах

# Суставная «притягательность» ОА

ОА от других заболеваний костно-мышечной системы отличает «привязанность» к вовлеченным в патологический процесс суставам без явных системных проявлений

Изменения находят во всех тканях суставов, в том числе в субхондральных костях, мышечно-связочном аппарате, но наиболее ранние связаны с хрящем

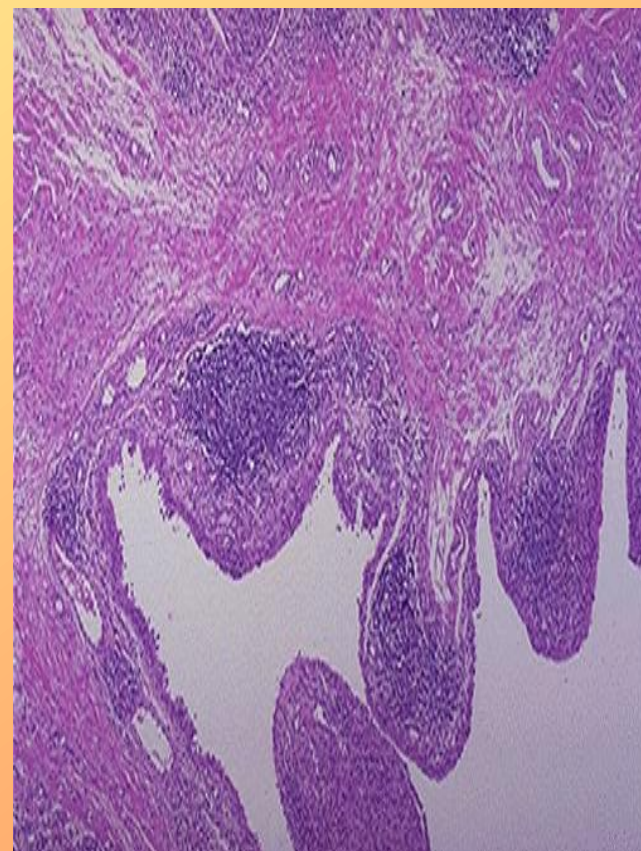


ОА правого голеностопного сустава



# Локальные механизмы ОА

- преобладание деструктивных процессов над восстановительными (десинхронизация) с повреждением хряща и запуском воспаления
- Потеря хрящом непрерывности, неравномерное истончение, трещы, разрастание хрящевой ткани по краям с деформациями суставов
- Стимулирование деградации матрикса мононуклеарами, провоспалительными металлопротеиназами, цитокинами, ЦОГ-2, др.
- Формирование воспалительных инфильтратов с хондритом, прорастание в хрящ микроциркуляторного русла, вовлечение в воспаление синовиальной оболочки и субхондральной кости, распространение процесса на периартикулярные ткани



ОА, воспалительные изменения синовия

# Нелицеприятный итог ОА

## *и задача врача*

С развитием воспалительного процесса в хряще начинаются необратимые изменения и задача врача - насколько возможно, замедлить их

ОА – остеоартрит - патогенетическое обоснование для НПВС

Опосредование воспаления ЦОГ-2 - основание предпочтения специфическим НПВС

Болевой синдром в соответствии с местными механизмами - поздний признак ОА и основание самых ранних врачебных вмешательств в его течение



ОА, непрерывно рецидивирующее воспаление

# Циклооксигеназа и ОА

- Физиологическая роль ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в гомеостатических и компенсаторно-восстановительных процессах через регуляцию синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты
- Преобладание ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ, тромбоцитах, клетках почек, некоторых других органах – контроль синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>, простагландина E<sub>2</sub>, простациклина, др.
  - недостаточная активность - нарушение целостности слизистой ЖКТ с гастропатиями, кровотечениями, перфорацией др.
- Преобладание ЦОГ-2 в мозге, репродуктивных органах, почках, мононуклеарных лейкоцитах крови (моноцитах) и тканей (макрофагах), в почках контроль реабсорбции воды и натрия, др.
  - подавление активности не ассоциируется прямо с усилением отеков и повышением АД, др. осложнениями неспецифических НПВС
  - подавление активности – основной механизм противовоспалительного действия



# ЦОГ-2 и воспаление

## *на примере ОА*

- ЦОГ-2 мононуклеаров, других клеток воспаления, индуцируемая провоспалительными цитокинами или факторами роста, обеспечивает синтез простагландинов, опосредующих боль и воспаление
- При хронических процессах, к которым относится и ОА, воспаление утрачивает защитные функции и стимуляция ЦОГ-2 влечет преобладание деструктивных над восстановительными процессов
- С блокадой НПВС изоформы ЦОГ-2 ожидают их избирательно противовоспалительное действие, и оно подтверждается
- Обезболивающий эффект ингибиторов ЦОГ-2 связывают не только с их местным противовоспалительным действием, когда сохраняются болевые рецепторы вовлеченных в воспалительный процесс при ОА тканей, но и влиянием на активность ЦОГ-2 головного мозга, играющего важную роль в восприятии и формировании боли

# Почему именно ЦОГ-2 для ОА

- Опосредование воспаления и связанного с ним болевого синдрома ЦОГ-2 при исключительно важной конституциональной функции ЦОГ-1 и риске серьезных побочных эффектов ее подавления убедительно свидетельствуют в пользу предпочтительного использования в лечении ОА специфических НПВС



Деформирующий ОА правого тазобедренного сустава, асептический некроз головки бедренной кости

# Клиника ОА

## *акцент на боли*

- Боль – клинический синдром, который предоставляет пациенту наибольшее беспокойство
- Боль, даже впервые возникшая, связана не с самими изменениями хряща, но с вовлечением в процесс иннервируемых и содержащих болевых и близких к ним по свойствам рецепторов окружающих суставной хрящ тканей и выступает свидетельством продолжительного по времени процесса
- Боль от легкой до умеренной, усиливающейся при движениях в вовлеченных в ОА суставах и уменьшающейся в покое
- Боль покоя - признак серьезного прогрессирования ОА, подтверждается существованием рентгенологических признаков поражения сустава



# Клиника ОА

## *если бы боль только*

- Утренняя скованность с чувством геля в пораженных суставах; их тугоподвижность, неустойчивость (нестабильность) и нарушение функции с ограничением амплитуды движений, хруст при движениях, припухлость при выпоте в полости, смещение и/или деформация; дефигурация костей; др.
- Рентгенологические и томографические признаки: несимметричное сужение суставной щели, хондрокальциноз, субхондральный остеосклероз, субхондральные кисты, краевые остеофиты, деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи
- «Локальный» характер патологического процесса подтверждается отсутствием изменений крови, хотя при распространенном и активном процессе уровень последних может повышаться

# Клиника ОА

## *течение и врачебные мешательста*

- Исключительно индивидуально и определяется множеством рисковых, патогенетических и иных факторов
- Возможны медленное прогрессирование и контроль малыми врачебными вмешательствами
- Возможно бурное развитие с тяжелыми последствиями, когда единственный эффективный вид помощи - хирургическая операция на суставах, до протезирования включительно



Деформирующий ОА правого тазобедренного сустава, асептический некроз головки бедренной кости в финале

# Клиника ОА

## *детерминанты врачебных вмешательств*

- Клинические проявления ОА – свидетельство серьезного положения вещей, когда без НПВС не обойтись.
- При принятии решения на назначение НПВС внимание общему состоянию здоровья пациента и сопутствующим заболеваниям, в особенности, что касается риска побочных реакций их применения
- Безопасности и риску побочных эффектов НПВС необходимо уделять внимание на всех этапах лечения, чтобы грозные осложнения не стали фатальной неожиданностью
- Препаратами выбора при ОА являются специфические ингибиторы ЦОГ-2

# Подходы к лечению ОА

- Цели лечения
  - уменьшение боли
  - повышение функционального состояния и ограничение деструктивных изменений в суставах с приостановлением дальнейшего развития ОА при возможно меньших его побочных эффектах
  - улучшение качества и повышение продолжительности жизни пациентов
- Детерминанты качественного лечения
  - модификация образа жизни с устранением рисков и патогенетических факторов
  - социальная адаптация
  - физические, физиотерапевтические, ортопедические, фармакотерапевтические и, по показаниям, хирургические методы

# НПВС и парацетамол

- В фармакологических стратегиях приоритет НПВС
- При том, что до последнего времени, благодаря низкой цене и токсичности, препаратом номер один при ОА был парацетамол, все больше исследователей показывают более сильный эффект и обосновывают как можно более раннее использование НПВС
- Среди многообразия «слабых» мест парацетамола наиболее важное связано с отсутствием противовоспалительного действия

# Специфические и неспецифические ингибиторы ЦОГ

- Существовавшие до целенаправленного синтеза и запуска в производство специфических НПВП в разной степени подавляют активность ЦОГ-2 и ЦОГ-1
- Особенность традиционных НПВП - рост с увеличением дозы препарата ингибирующей активности по отношению к ЦОГ-1 с вытекающими последствиями
- Исключение - специфические ингибиторы ЦОГ-2, проявляющие безопасно подавляющую ЦОГ-2 активность в дозах, в несколько раз превышающих рекомендованные для клинического применения



# Проблема неспецифических НПВС

- большой риск осложнений со стороны ЖКТ
  - 30% жалобы на расстройства ЖКТ
  - 30% из 30% - отказ от дальнейшего применения НПВС
  - в возрасте >65 лет до 30% госпитализаций и смерти от пептической язвы связаны с приемом НПВС
  - Рост вероятности кровотечений у курильщиков, злоупотребляющих алкоголем, принимающих глюкокортикоиды, антикоагулянты, диуретики и ИАПФ
- Если не акцентироваться на специфических, абсолютные противопоказания имеет индометацин - высокая токсичность и деструктивное действие на суставной хрящ



Аспирин в язве желудка

# Неспецифические ингибиторы ЦОГ-2 *и гастропротекторы*

- Сочетание с гастропротекторами частично снижает побочные эффекты традиционных НПВС, но не возмещаются утрачиваемые подавлением активности ЦОГ-1 конституциональные функции тканей
- Рекомендуемый мизопростол уменьшает риск осложнений ЖКТ на 51% в дозе 200 мкг 4 раза в сутки, меньшие таким действием не обладают
- Диарея и метеоризм при НПВС не купируются даже большими дозами мизопростала
- Возможная альтернатива – высокие дозы блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ионов водородной помпы:
  - блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в обычных дозах гастропротективного действия не оказывают
  - омепразол эквивалентен мизопростолу в суточной 20-40 мг

# Специфические ингибиторы ЦОГ-2

## *целекоксиб и рофекоксиб*

- Лишен недостатков традиционных НПВП целекоксиб
  - в рекомендованных дозах значительно легче переносится и существенно меньше побочных эффектов
  - осторожность рекомендуется при артериальной гипертензии (*рофекоксиб, особенно в дозе 25 мг/сутки и больше*), сердечной, почечной и тяжелой печеночной недостаточности
  - не используется при тяжелой почечной недостаточности
  - назначается после рубцевания острых язв, что, однако, касается всех НПВС

# Акценты на целекоксиб

## *The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study -CLASS*

- Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование безопасности Целебрекса – 1998-2000 гг.: действительно ли целекоксиб ассоциируется с более низким риском значительных токсических эффектов на ЖКТ и другие системы в сравнении с традиционными НПВС
- 186 лечебных учреждений США и Канады, 8059 пациентов в возрасте более 18 лет с остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА), 4573 пациента - лечение более 6 месяцев
- Группа сравнения - ибупрофен, диклофенак
- Для всех пациентов годовой риск язвенных осложнений без и в комбинации с симптоматическими язвами при приеме Целебрекса в сравнении с другими НПВС - 0,76% против 1,45% и 2,08% против 3,45%
- Среди принимавших аспирин риск 2,01% против 2,12% и 4,70% против 6,00%

# Осторожность с рофекоксибом

## *VIGOR (VIOXX™ Gastrointestinal Outcomes Research Study)*

- Сравнение безопасности рофекоксиба с напроксеном на 8076 пациентах с ревматоидным артритом
- Контроль случаев перфорации ЖКТ, симптоматических язв, кровотечений из верхнего отдела ЖКТ - риск в случае рофекоксиба на 54% меньше, чем при использовании напроксена
- Находка - более высокие частота тромботических событий (1.67 против 0.70 случаев на 100 пациентов в год) и вероятность развития инфаркта миокарда (в пять раз более часто)

# ЦОГ-2 и специфические ингибиторы *с акцентами на ОА*

- ЦОГ-2 - не только опосредование воспалительных реакций, но регуляция и иных жизненно важных функций, таких как обмен натрия и воды в почках, ренин-ангиотензиновая и взаимодействующие с нею гуморальные системы поддержания артериального давления, и др.
- Избирательное противовоспалительное действие Специфических ингибиторов ЦОГ-2 при отсутствии характерных другим НПВС отрицательных влияний на ЖКТ и сравнимой с ними малой частоте других побочных эффектов
- Причина в значительно более высоких концентрациях ЦОГ-2 в очагах воспаления и разных путях ее включения в гуморально-метаболические пути регуляции очагов воспаления и отмеченных физиологических функций



# Вместо заключения

- Специфический ингибитор ЦОГ-2 - целекоксиб - препарат первого выбора в лечении ОА и ему нет альтернативы у пациентов из групп высокого риска осложнений применения традиционных НПВС
- Каждый пациент с ОА имеет право быть ознакомленным с преимуществами применения специфических ингибиторов ЦОГ-2, равно, как знать, что ранняя и эффективная противовоспалительная терапия является важным условием стабилизации, если не обратного развития, патологического процесса, с отсроченными, если не предотвращенными, инвалидизирующими изменениями вовлеченных в него суставов

# Читаем Medicus Amicus?

- Medicus Amicus знакомил читателей с остеоартрозом
- Статья называлась «Остеоартроз или остеоартрит?»
- Конечно же, правильно, остеоартрит!

**Остеоартроз или остеоартрит?**

Вопрос, который волнует многих, кто страдает остеоартрозом, — это: «Остеоартроз или остеоартрит?»

**Дифференциация**

Остеоартроз — это заболевание суставов, при котором происходит дегенерация хрящевой ткани. Остеоартрит — это воспаление сустава, которое может возникнуть на фоне остеоартроза или самостоятельно.

**Диагностика**

Для диагностики остеоартроза и остеоартрита используются различные методы, включая рентгенографию, УЗИ, МРТ и лабораторные исследования.

**Лечение**

Лечение остеоартроза и остеоартрита включает в себя медикаментозную терапию, физиотерапию, лечебную физкультуру и хирургическое вмешательство.

**Прогноз**

Прогноз при остеоартрозе и остеоартрите зависит от тяжести заболевания и своевременности лечения.

**Факторы риска**

К факторам риска развития остеоартроза и остеоартрита относятся возраст, избыточный вес, травмы суставов, наследственность и др.

**Целебрекс**

Целебрекс — это препарат, который используется для лечения остеоартроза и остеоартрита. Он обладает противовоспалительным и обезболивающим действием.

**Сила**

Сила — это препарат, который используется для лечения остеоартроза и остеоартрита. Он обладает хондропротекторным действием.

**Результаты**

Результаты исследований показывают, что Целебрекс и Сила эффективно снижают боль и улучшают функцию суставов при остеоартрозе и остеоартрите.

**Выводы**

Выводы: Остеоартроз и остеоартрит — это заболевания суставов, которые требуют своевременной диагностики и лечения. Целебрекс и Сила являются эффективными препаратами для их лечения.